

QUE FAIRE CHEZ UN PATIENT INTOLÉRANT AUX STATINES ?

L'apparition de myopathies dans 10 à 20 % des cas explique les nombreux arrêts au bout d'un an de traitement

Sophie Béliard-Lasserre

Service de nutrition, maladies métaboliques, endocrinologie, hôpital de La Timone, 13385 Marseille Cedex 05, France.

sophie.beliard@ap-hm.fr

Il existe un très bon niveau de preuve de l'efficacité des statines pour diminuer la morbi-mortalité cardiovasculaire des patients en prévention secondaire ou en prévention primaire à haut risque cardiovasculaire¹. Cependant, plus de la moitié des patients traités par statines ne sont pas à l'objectif de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) et 1 patient sur 2 a stoppé son traitement 1 an après l'instauration. Une des principales causes d'arrêt injustifié ou d'insuffisance d'augmentation de dose des statines (par le patient et par le praticien) est la survenue d'une intolérance musculaire. Il est donc nécessaire de connaître la conduite à tenir devant une intolérance musculaire aux statines pour essayer de maintenir le maximum de patients à haut risque cardiovasculaire sous traitement efficace.

Des myalgies dans 10 à 20 % des cas

Il existe une grande discordance entre la prévalence de la myopathie sous statines dans les essais randomisés (globalement entre 1 et 5 %) et dans les études observationnelles (entre 5 et 10 %, voire 20 %). Cette différence peut être expliquée par plusieurs points :

- il n'existe pas de définition internationale et unanime de la myopathie sous statine ;
- les patients intolérants musculaires aux statines sont exclus *de facto* des études randomisées ;
- les myalgies sont fréquentes dans la population générale en l'absence de tout traitement médicamenteux.

Il semble probable que la prévalence des myalgies sous statines dans notre pratique quotidienne soit de l'ordre de 10 à 20 %. En revanche, la rhabdomyolyse est exceptionnelle (3,2 cas/100 000 patients traités) mais potentiellement gravissime. Le risque de faire une rhabdomyolyse est multiplié par 12 si la statine est associée au gemfibrozil, il s'agit donc une association formellement contre-indiquée. Quelques rares cas de myopathie auto-immune sous statine ont été rapportés, caractérisés par de franches élévations des créatines phosphokinases (CPK), souvent supérieures à 10 fois la valeur normale, la présence d'anticorps anti-hydroxyméthylglutaryl CoA réductase, et la persistance de myalgies plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Ces cas sont très rares et la myopathie sous statine est largement dominée par des myalgies simples sans composante inflammatoire ou auto-immune musculaire.

Les myalgies peuvent être généralisées ou localisées à un groupe musculaire, souvent aux membres inférieurs. Il peut s'agir de faiblesse musculaire, de fatigabilité, de courbatures ou de crampes. Les myalgies sont le plus souvent d'intensité légère (54 %) et rarement d'intensité sévère (4 %). Les tendinites sous statines existent aussi et sont assimilées aux myopathies sous statines. Les myopathies sous statine surviennent généralement dans les mois suivant l'introduction du traitement mais peuvent se voir après plusieurs années de traitement. Elles cèdent à l'arrêt de la statine mais souvent après plusieurs semaines.

Rechercher des facteurs de risque de myopathie

Les facteurs de risque de myopathie sous statines sont bien connus et doivent être systématiquement recherchés avant l'introduction du traitement et tout au long du suivi du patient.²

Facteurs de risque liés au patient

L'âge, le sexe féminin, un indice de masse corporelle bas, l'origine asiatique, la consommation d'alcool ou de drogues, l'hypothyroïdie non traitée, l'insuffisance rénale et hépatique, l'obstruction des voies biliaires, l'exercice physique

intense, la carence en vitamine D, des antécédents de myalgies sous statines ou fibrates et les rarissimes myopathies métaboliques héréditaires sont des facteurs de risque de développer une myopathie sous statines. Il existe des facteurs génétiques prédisposant aux myopathies sous statines mais qui ne sont pas recherchés dans la pratique quotidienne.

Facteurs de risque liés à la statine et aux interactions médicamenteuses

Les myalgies sous statines sont dépendantes de la dose prescrite.³ Elles sont aussi influencées par les propriétés pharmacologiques qui diffèrent d'une statine à l'autre. Les statines les plus hydrophiles (pravastatine, rosuvastatine et fluvastatine) donnent le moins de douleurs musculaires. Les statines métabolisées par le CYP3-A4 du cytochrome P450 (simvastatine et atorvastatine) sont à éviter en cas de polymédication et/ou de coprescription avec un médicament inhibiteur du CYP3-A4 (macrolides, cyclosporine, antiviraux, antifongiques, etc.) et/ou de consommation excessive de jus de pamplemousse (> 1 L par jour). En cas d'insuffisance rénale, il faut choisir parmi les statines à faible excrétion urinaire : l'atorvastatine ou la fluvastatine. Le principe actif des statines est retrouvé dans la levure de riz rouge sous forme de lovastatine et peut avoir les mêmes effets indésirables musculaires que les autres statines.

Doser les enzymes musculaires n'est pas systématique

Le dosage des CPK ne doit être réalisé qu'en cas de situation à risque de myopathie (*v. supra*) ou devant tout symptôme musculaire.

En cas de douleurs musculaires sous statines

Vérifier l'absence de facteur aggravant par l'interrogatoire (exercice physique intense, consommation d'alcool ou de

drogue, coprescription de médicaments, etc.) et par le dosage biologique des CPK (après arrêt de tout exercice musculaire pendant une semaine), de la thyroïdémie et de la créatinine. Certains patients ont une élévation constitutive des CPK (fréquent chez les patients noirs), il est donc utile d'avoir un dosage de CPK en dehors de tout traitement. Il faut également rechercher une carence en vitamine D qui peut être responsable de myalgies. Il est souvent utile de proposer une fenêtre thérapeutique de 4 à 6 semaines afin de vérifier que les symptômes disparaissent à l'arrêt de la statine, sinon il faut s'orienter vers une autre cause de myalgies.

Si les symptômes sont peu intenses et les CPK inférieures à 5 fois la normale, on peut essayer la même statine à plus petite dose. Si les douleurs persistent, il faut changer de statine en privilégiant les plus hydrophiles (pravastatine, rosuvastatine et fluvastatine) en débutant à petite dose. La prescription de rosuvastatine en séquentiel (1 jour sur 2 ou en 2 à 3 prises hebdomadaires, par exemple) est souvent bien tolérée sur le plan musculaire et sa longue demi-vie permet une baisse du LDL-cholestérol de l'ordre de 25 à 35 % en prise séquentielle. Il est nécessaire de faire des fenêtres thérapeutiques de 4 à 6 semaines entre chaque prescription pour attendre l'élimination complète de la molécule. On peut essayer au moins 3 statines différentes avant de parler d'intolérance musculaire définitive aux statines. Si les doses tolérées sont faibles et que le taux de LDL-cholestérol n'est pas à l'objectif, il faut associer un autre traitement hypocholestérolémiant parmi l'ézétimibe (Ezetrol) ou la cholestyramine (Questran). Ces traitements permettent une baisse d'environ 15 à 20 % du LDL-cholestérol ; cependant l'ézétimibe est à proposer en première intention car il est mieux toléré. Les fibrates n'ont pas d'indication dans l'hypercholestérolémie pure (peu d'effet sur le LDL-cholestérol). Si aucune statine n'est tolérée et qu'un traitement hypocholestérolémiant est indiqué,

l'ézétimibe en monothérapie ou associé à la cholestyramine doit être prescrit. Quelques rares cas de myalgies sous ézétimibe ont été décrits. Dans certains cas d'hypercholestérolémie sévère et d'intolérance aux statines, un traitement par LDL-aphéreses peut être indiqué.

Le traitement est suspendu si les symptômes sont intolérables (quel que soit le taux de CPK) et/ou si les CPK sont supérieures à 5 fois la normale, surtout en cas de rhabdomyolyse (CPK > 10 fois la normale, myoglobulinémie et myoglobulinurie). Quand les symptômes cliniques ont disparu et que les CPK sont revenues à la normale, il faut peser le rapport bénéfices/risques du traitement et revoir tous les facteurs de risque de myopathie sous statine. Si nécessaire, on peut essayer de réintroduire une autre statine à faible dose et sous surveillance étroite du patient.

Conclusion

Les statines sont très efficaces pour diminuer les événements cardiovasculaires, il faut donc tout mettre en œuvre pour les maintenir chez un patient à haut risque cardiovasculaire.●

S. Beliard-Lasserre déclare avoir perçu des honoraires pour des présentations orales ou des boards pour Amgen et Sanofi.

RÉFÉRENCES

1. CTT Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
2. Rallidis LS, Fountoulaki K, Anastasiou-Nana M. Managing the underestimated risk of statin-associated myopathy. *Int J Cardiol* 2012;159:169-76.
3. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19:403-14.